

**The low-expression variant of fatty acid-binding protein 4 favors reduced manifestations of atherosclerotic disease and increased plaque stability**

Jani Saksi<sup>1</sup>, Petra Ijäs<sup>1,2</sup>, Mikko I. Mäyränpää<sup>3</sup>, Krista Nuotio<sup>1,2</sup>, Pia M. Isoviita<sup>1</sup>, Jarno Tuimala<sup>4</sup>, Erno Lehtonen-Smeds<sup>5</sup>, Markku Kaste<sup>2</sup>, Antti Jula<sup>6</sup>, Juha Sinisalo<sup>7</sup>, Markku S. Nieminen<sup>7</sup>, Marja-Liisa Lokki<sup>8</sup>, Markus Perola<sup>6,9,10</sup>, Aki S. Havulinna<sup>6</sup>, Veikko Salomaa<sup>6</sup>, Johannes Kettunen<sup>6,9</sup>, Matti Jauhiainen<sup>6</sup>, Petri T. Kovanen<sup>5</sup>, Perttu J. Lindsberg<sup>1,2,11</sup>

Circ Cardiovasc Genet, julkaistu verkossa 13.8.2014

## FABP4-proteiini – uusi oireilevan ateroskleroosin lääkeainekohde?

**FABP4** (fatty acid-binding protein 4) on yksi aivoiskemiaoireen aiheuttaneissa ateroskleroottisissa kaulavaltimoahtaumissa voimakkaimmin ilmentyvistä geneeistä. *FABP4:n* poistaminen suojaaa hiirtä ateroskleroosilta, ja FABP4-proteiinin estäminen jopa taannuttaa jo muodostuneita ahtaumia. Ihmisen ateroskleroosissa *FABP4:n* rooli on kuitenkin epäselvä.

*FABP4:n* ilmentymisen vaikutuksia epävakaa kaulavaltimoahtaumassa on nyt selvitetty. Noin 6 %:lla väestöstämme esiintyy *FABP4:n* ilmentymistä heikentävä promotorialueen polymorfia (*rs77878271*), jota hyödyntämällä voitiin arvioida *FABP4:n* merkitystä kliinisessä aivo- ja sydäninfarktiriskissä. Potilasaineistoina olivat 92 Helsinki Carotid Endarterectomy Studyn (HeCES) kaulavaltimotautipotilasta, Corogene-sydäninfarktikohortin 3432 potilasta sekä väestöpohjaisen Terveys 2000 -aineiston 7491 henkilöä.

*FABP4* ilmentyi aivoiskemiaoireen aiheuttaneissa kaulavaltimoahtaumissa mRNA-tasolla osapuilleen kaksinkertaisesti ja proteiinitasolla nelinkertaisesti verrattuna oireettomiin ahtaumiin. *FABP4:n* immunoreaktiivisuus liittyi epävakaan ahtauman ominaispiirteisiin: rasvan ja makrofagien kertymiseen, plakkien sisäisiin verenvuotoihin ja pintahaavaumiin, lisääntyneeseen apoptoottisten solujen määrään sekä solulimakalvoston (ER) stressiä sääteleviin fosfoaktivoituihin proteiineihin. Hiljentävä *rs77878271*-alleeli puolestaan liittyi lähes neljä kertaa pienempiin *FABP4*-mRNA-pitoisuuksiin sekä kolme kertaa pienempään apoptoottisten solujen määrään ahtaumissa ja oli rikkastunut oireettomiin kaulavaltimotautipotilaisiin. Nämä tulokset viittaavat siihen, että *FABP4:n*

geneettisesti vähentynyt ilmentyminen voi vaikuttaa ateroskleroottisen ahtauman vakauteen säätelemällä ahtaumasolujen ER:n stressiä ja siten myös vähentää kaulavaltimotautipotilaan kliinistä aivoinfarktiriskiä.

Väestötasolla *rs77878271*-alleelin havaittiin ensi kertaa liittyvän pienempiin seerumin kokonaiskolesterolipitoisuuksiin siten, että merkittävin vähenemä (–16 %) havaittiin lihavilla (BMI ≥ 30) homotsygooteilla. Alleeli liittyi pienempään kaulavaltimon intiman ja median läpimittaan ja vähäisempään kaulavaltimoahtaumien esiintyvyyteen lihavilla henkilöillä. *Rs77878271*-homotsygooteilla kerroinsuhde (OR) sairastua sydäninfarktiin oli jopa kahdeksan kertaa pienempi.

*FABP4:n* polymorfia *rs77878271* on uusi geenivariantti, joka liittyy pienempiin seerumin kokonaiskolesterolipitoisuuksiin ja pienempään riskiin sairastua kardiovaskulaaritapahtumiin. *FABP4*:lle on eläinmalleissa kehitetty pienimolekulaarinen vastavaikuttajamolekyyli. Vastavaan valmisteen kliiniset tutkimukset saattaisivat johtaa uuteen ateroskleroosilääkkeeseen, joka vähentäisi kardiovaskulaaritapahtumia vakauttamalla ahtaumaa muun muassa vähentämällä ahtaumasolujen apoptoosia eli ohjelmoitunutta solukuolemaa, pienentämällä haitallisen lipidin määrää ja hillitsemällä tulehdusta. ■

<sup>1</sup>Molekyylineurologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto; <sup>2</sup>HYKS:n neurologian klinikka; <sup>3</sup>Patologian laitos, Haartman-instituutti; <sup>4</sup>Suomen Punaisen Ristin veripalvelu; <sup>5</sup>Wihurin tutkimuslaitos; <sup>6</sup>THL, kansantautien epidemiologian ja ehkäisyn yksikkö; <sup>7</sup>HYKS:n kardiologian yksikkö; <sup>8</sup>Transplantaatiolaboratorio, Haartman-instituutti; <sup>9</sup>FIMM, Helsingin yliopisto; <sup>10</sup>Estonian Genome Center, University of Tartu; <sup>11</sup>HYKS, neurotieteiden osasto